

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

111

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

André GUILLON

Né le 10 Mars 1913, à Amboise (Indre-et-Loire).

Présentée et soutenue publiquement le 17 JUIN 1943..... 19 ..

**De l'Action Inhibitrice
des sels de Testostérone
sur
la sécrétion lactée du Post-partum**

Président : M. Pierre MOCQUOT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **GUILLON**

Prénoms : **André.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

GUILLON (André). — De l'action Inhibitrice des sels de Testostérone sur la sécrétion lactée du Post-partum. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 42 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GUILLON (André). — De l'action Inhibitrice des sels de Testostérone sur la sécrétion lactée du Post-partum. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 42 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GUILLON (André). — De l'action Inhibitrice des sels de Testostérone sur la sécrétion lactée du Post-partum. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 42 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GUILLON (André). — De l'action Inhibitrice des sels de Testostérone sur la sécrétion lactée du Post-partum. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 42 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

André GUILLON

Né le 10 Mars 1913, à Amboise (Indre-et-Loire).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

**De l'Action Inhibitrice
des sels de Testostérone**

sur

la sécrétion lactée du Post-partum

Président : M. Pierre MOCQUOT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CADENAT.
Cliniques des maladies infectieuses	MONDOR.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	BROCC.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Cloris VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...

Professeurs sans chaire

DOGNON.
HAZARD.
JAYLE.
OLIVIER.
VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
BESANÇON Justin..	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BROUET	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie	médicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie	pathologique.
DELAY	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	— Médecine légale.	
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie	médicale.
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	pathologique.
VILLARS		

MM.		
DE GENNES	Pathologie	médicale.
JOANNON	Hygiène	
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	— Parasitologie.	
LELONG	Pathologie	médicale.
LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
LENEGRE	— Pharmacologie.	
Mlle J. LEVY	Pathologie	médicale.
MARCHAL	Pathologie	chirurgicale.
MENEGAUX	Pathologie	médicale.
MOLLARET	Pathologie	médicale.
MOUQUIN	Pathologie	chirurgicale.
PATEL	Ophthalmologie.	
	Physiologie.	
RENARD	Pathologie	chirurgicale.
RICHEL		
SICARD	Pathologie	médicale.
SOULIE	Obstétrique.	
SUREAU	Pathologie	médicale.
TURPIN	Pathologie	chirurgicale.
WILMOTH	Pathologie	médicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
SEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.

MM.		
HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
LE LORIER	— Obstétrique.	
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.	
VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
LAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET .	
		MOURE	

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Qu'elle trouve ici l'expression de toute ma
tendresse.*

A MA MERE, A MON PERE

*Ce faible témoignage de reconnaissance et
de profonde affection.*

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

Professeur de Clinique gynécologique
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERTHELON

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre vive sympathie.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. BRIAND

Médecin-Chef de la Maison Maternelle Nationale
Chevalier de la Légion d'honneur

Dont nous avons été l'interne pendant deux années.

En gage de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE TOURS

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

L'antagonisme des hormones sexuelles mâles et femelles est à la base de nombreuses thérapeutiques en gynécologie. Une des plus récentes applications de cette hétérothérapie est l'utilisation de l'action des hormones mâles sur la glande mammaire. Après une période d'expérimentation, conduite principalement, par les auteurs américains, les recherches cliniques françaises ont montré à leur tour que l'on pouvait sans danger, et avec des résultats appréciables, provoquer une inhibition fonctionnelle de la glande lactogène par l'administration de sels de testostérone.

On conçoit aisément tout l'intérêt pratique d'une telle méthode. En effet, multiples sont les causes, d'ordre maternel tant que fœtal, qui nécessitent le sevrage brusque, aussi bien au moment de l'accouchement que plus tard, dans le post-partum. Et l'on connaît les difficultés, les incidents et les dangers de cette interruption prématurée de la fonction galactogénique.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de consacrer notre thèse à l'inhibition de la sécrétion lactée du post-partum par les sels de testostérone. Malheureusement, les

circonstances difficiles dans lesquelles nous avons terminé nos études et entrepris ce travail nous ont privé des observations que nous désirions y faire figurer. On nous pardonnera donc de nous limiter ici à une revue générale de la question, basée sur les observations expérimentales et cliniques que nous avons pu rassembler dans la littérature. Malgré la modestie de notre contribution, nous espérons cependant faire œuvre utile, en exposant les détails d'une méthode qui s'avère chaque jour plus précieuse, et dont la diffusion ne peut manquer d'augmenter, mais qui demeure encore assez mal connue dans notre pays, où elle rencontre un certain septicisme et une certaine défiance. Si les succès n'en sont pas encore absolument constants, peut-être en faut-il rendre responsables des détails d'administration, que seule l'expérience quotidienne renouvelée mettra définitivement au point.

Nous avons adopté le plan de travail suivant : Après un bref *rappel historique* des travaux antérieurement parus sur la question, nous exposerons les *méthodes proposées* pour la conduite du traitement, leur *moment d'application* optimum, les *doses* employées, leurs *indications*, et les *résultats obtenus*. Nous essayerons ensuite d'en expliquer le mode d'action.

HISTORIQUE

Après DE JONGH; ROBSON, ENZMANN, PINCUS, ce sont les Américains SELYE, puis MAC EUEN et COLLIP, enfin NELSON et GALLAGHER, qui, les premiers à notre connaissance, publièrent en 1936 les résultats de leurs recherches expérimentales sur l'action de la testostérone dans l'activité mammaire. De leur côté, les Français COTTE et NOEL ne tardaient pas à constater que l'acétate de testostérone n'empêchait pas, et même provoquait l'involution de la glande mammaire chez la lapine castrée. BURROWS a signalé une atrophie des mamelons, mais une persistance de la sécrétion chez la souris, ces travaux étant repris ultérieurement sur la glande mammaire de cet animal.

En 1937, ROBSON publiait ses recherches sur le tarissement de la sécrétion lactée de la rate en trois jours sous l'action du propionate de testostérone. Ce travail fut suivi de près par le premier des importants articles de DESMAREST et Mme CAPITAIN. Ces auteurs rapportaient de nombreuses observations de mastopathies traitées par l'acétate de testostérone. Cette même année, TURPAULT donnait le résultat de ses recherches, tendant à améliorer

par le propionate de testostérone les porteuses de seins douloureux, tandis que BENDER exposait ses premiers essais de traitement des congestions mammaires douloureuses prémenstruelles par cette même hormone.

Toute une série de recherches furent alors orientées vers l'éventuelle action de l'hormone mâle dans les néoplasies malignes du sein: ULRICH, TAILHEFER, LÆSER, NATHANSON, LACASSAGNE et ses collaborateurs, pensaient avoir influencer favorablement les lésions. AUDIT rapportait un cas heureux de mastopathie traitée par l'hormone mâle.

En 1938, les Italiens ZAMBELLI, MIGLIOVACCA, l'Argentin PERALTA RAMOS, les Américains KURSROK et O'CONNEL, apportent des faits particulièrement intéressants: ces auteurs ont réussi à suspendre la sécrétion lactée chez des femmes qui venaient d'accoucher et dont l'état local ou général, ou la mort du nouveau-né, n'autorisait pas l'allaitement.

PORTES, DALSACE et WALLICH exposaient en 1939 le rôle inhibiteur des sels de testostérone sur la lactation chez la femme, et leurs succès dans 8 cas de sevrage forcé, tandis que FIRYCH consacrait sa thèse au traitement de la congestion mammaire douloureuse prémenstruelle par la testostérone. L'Anglais SPENCE étudiait cette même année l'action de l'hormone mâle dans les mastites chroniques. REECE et MIXNER sur le plan expérimental, VON KONRAD sur le plan pratique (tarissement de la sécrétion lactée chez

des femmes ayant accouché de morts-nés), utilisaient l'action du propionate de testostérone sur la glande mammaire; ABBARBANEL propose ce traitement dans les douleurs mammaires et l'engorgement douloureux du puerperium, et RAVINA donne fin 1939 une revue générale consacrée à l'influence des hormones sur la lactation. L'Italien GUERCIO rapporte quelques observations de mastite puerpérale traitées avec succès par la testostérone. CATTANEO consacre à l'action de l'hormone mâle sur la lactation des recherches expérimentales et constate l'effet tardif de cette médication. FOGACCI prend pour sujet de thèse le traitement des mastopathies par l'hormone mâle; BINBERG et KURZROK, sur une série de 56 malades, ne comptent que 7 échecs. SIEGLER et SILVERSTEIN, sur 50 malades, 3 échecs; ces auteurs obtiennent donc presque régulièrement l'inhibition de la lactation pendant le post-partum grâce au traitement hormonal.

PORTES et BRET communiquent en 1940 l'action sur la montée laiteuse des sels de testostérone. BEILLY et SOLOMON, sur 105 cas traités, ne comptent que 2 % d'échecs. MULLER décrit dans sa thèse les résultats qu'il a obtenus avec cette méthode dans les suites de couches, et ANTOINE rapporte ses observations en clientèle. L'Allemand PREISECKER, après ANSELMINO et HOFFMANN, dit n'avoir pas obtenu le tarissement, mais une augmentation de la sécrétion lactée dans certains cas d'hypogalactie.

Dans l'ensemble cependant, les avis concordent quant à

l'action indéniable de l'hormone mâle sur les congestions mammaires douloureuses du post-partum, et sur la sécrétion lactée elle-même. Cependant les résultats ne sont pas encore constants, et les avis divergent quant à la répartition et l'élévation des doses. Nous allons consacrer les pages qui suivent à l'étude détaillée de ces diverses recherches.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Les raisons pour lesquelles l'arrêt de l'allaitement s'impose dès l'accouchement peuvent être d'ordre maternel ou d'ordre fœtal.

Raison d'ordre maternel. Pour des causes sociales ou économiques, la mère peut être amenée à refuser de nourrir son enfant : profession ne laissant pas de liberté, nécessité de séparation, etc. Mais le plus souvent, il s'agit de causes d'ordre pathologique, locales ou générales.

Localement, les malformations anatomiques graves du mamelon, rendant impossible même l'emploi du tire-lait, vont faire renoncer à l'allaitement. L'engorgement douloureux des seins, apparaissant surtout chez les primipares et pouvant s'accompagner de fièvre, les mastites graves pouvant évoluer vers l'abcès, peuvent constituer des indications pour le sevrage précoce. Il en est de même pour les crevasses profondes, les hémorragies du mamelon.

Les causes d'ordre général qui commandent l'arrêt de la lactation peuvent être obstétricales : ce sont l'avortement survenant à partir du 6^e mois de la gestation, les cas de césarienne, mettant la mère hors d'état d'allaiter, certaines

extractions par le siège; le placenta prævia, etc., toutes les affections qui compromettent gravement l'état général, cachexie, anémie, diabète, colite, pyélite, toxémie grave, cardiopathies. Les *maladies contagieuses* de la mère, tuberculose, coqueluche, scarlatine, etc., qui commandent à la fois le ménagement de la mère et l'éloignement de l'enfant, impliquent le sevrage forcé et immédiat.

Enfin le traitement hormonal sera utilisé en cas d'allergie maternelle au lait (BEILLY et SOLOMON), de lait de mauvaise qualité que l'enfant ne tolère pas, et enfin en cas — rare — de sécrétion excessive qui, malgré la succion de l'enfant et l'emploi d'une pompe, risque de provoquer des engorgements dangereux.

Les causes de sevrage peuvent être d'ordre *fœtal*. La mise au monde de *prématurés, d'anormaux* (mongoliens incapables de téter, enfants atteints de bec-de-lièvre, monstres, embryotomie), d'enfants chétifs, de *morts-nés, la mort de nouveaux-nés*, les *allergies* du nourrisson au lait maternel, enfin les *maladies contagieuses* du premier âge, sont autant d'indications pour un sevrage rapide, donc pour l'hormonothérapie au testostérone.



Quand et comment le traitement doit-il être conduit? De sa précocité paraît dépendre son succès. Mais les causes que nous venons de passer en revue, et qui surviennent à différents moments de la gestation et du post-partum,

commandent seuls la date d'application de la thérapeutique.

Les solutions huileuses de propionate de testostérone sont injectées par voie sous-cutanées ou intra-musculaires, ou encore sont administrées par voie percutanée (VON KONRAD). Le traitement hormonal est appliqué à l'exclusion de tout autre moyen thérapeutique, application de glace, restriction des liquides, sulfate de magnésium, ou contention locale. Le port d'un soutien-gorge est cependant indiqué.

La posologie rapportée dans la littérature paraît très variable. On est frappé de l'importance des doses administrées par les auteurs américains. C'est ainsi que les doses totales employées par SIGLER ont varié de 25 à 125 mmg., par BINBERG de 125 à 150 mmg., alors que les auteurs français (PORTES, DALSACE, WALLICH) se limitent à 20 ou 30 mmg. Le traitement a débuté à des dates très variables, depuis le jour même de l'accouchement jusqu'au 28^e jour du post-partum.

SIEGLER a traité en tout 50 femmes au début de la lactation, dans le post-partum. Il s'agissait de femmes entre 20 et 38 ans, 20 primipares et 30 multipares. Les doses totales ont varié de 25 à 125 mmg., en injections intra-musculaires données toutes les douze heures, à l'exclusion de toute autre thérapeutique.

La répartition s'est faite comme suit : 14 malades ont reçu 75 mmg. en 3 doses fractionnées; 2 malades ont eu 125 mmg. en 5 doses; 33 ont eu 30 mmg. en 3 doses;

une 3 fois 10 mmg. plus une dose de 50 mmg. Le traitement a débuté chez 4 malades au 2° jour du post-partum, 38 au 3° jour, 4 au 4° jour, 2 au 5° jour, 1 au 7° jour, 1 au 20° jour. Sur 50 traitements, cet auteur compte 47 succès complets (94 %), les douleurs mammaires disparaissant en 8 à 12 heures après que la dose totale a été administrée. La cessation de la lactation, l'involution complète des seins, ont été atteintes dès le 2° jour après cessation du traitement.

Les trois cas d'échecs ont concerné une primipare accouchée aux forceps traitée à partir du 3° jour post-partum par 125 mmg. en 5 doses; les douleurs ont été atténuées mais on n'a pas obtenu d'involution mammaire; la seconde malade a reçu 75 mmg. en 3 doses à partir du 3° jour post-partum. La troisième avait eu une hémorragie du mamelon au 4°-5° mois de la grossesse, et une salpingo-cophorectomie deux semaines avant l'accouchement. 80 mmg. en 4 doses n'ont pas amené la cessation de la sécrétion lactée.

Dans tous les cas les résultats éloignés ont été satisfaisants.

BIRNBERG et KURZROK ont traité leurs 56 malades à des dates variées, afin de rechercher le moment optimum d'application de l'hormone. Dans un premier groupe de deux malades, le traitement a débuté le jour même de l'accouchement, la dose totale de 100 mmg. étant fractionnée par 25 ou 50 mmg. La lactation a ainsi été complètement inhibée.

Dans un second groupe de 29 malades, le traitement a été commencé trois jours après l'accouchement, et a compris 125 mmg. d'hormone donnés toutes les 12 heures à la dose de 50,50 et 25 mmg. Dans quelques cas, BIRNBERG a essayé d'injecter 25 mmg. toutes les quatre heures: ces doses n'ont pas empêché 10 malades de présenter des douleurs mammaires et un certain degré de sécrétion lactée, d'ailleurs beaucoup moins importante que normalement. Chez les 19 autres malades, BIRNBERG a obtenu d'excellente résultats, la lactation ne se produisant pas, ou, lorsqu'elle a existé, demeurant très réduite et de courte durée, les seins n'étant ni douloureux, ni engorgés.

Sur les 11 femmes constituant un troisième groupe et ayant été traitées au 4^e-5^e jour post-partum, 5 ont eu de bons résultats, une sixième a nécessité une dose supplémentaire de 25 mmg., complétant le traitement à 150 mmg. L'administration de 100 mmg. en 2 injections n'a amené aucune amélioration; les seins restant durs et douloureux pendant les 24 heures suivantes, une nouvelle dose de 100 mmg. apporta une modification nette en 12 heures. Enfin 5 malades ont reçu une injection unique de 100 milligrammes sans en retirer de bénéfice, même avec une dose complémentaire de 25 mmg.

Les huit malades traitées du 6^e au 9^e jour du post-partum ont donné un échec avec une dose unique de 100 mmg, une action favorable dans les 24 heures qui ont suivi la dernière dose chez 7 autres malades ayant reçu en tout 125 à 150 mmg.

Enfin, BIRNBERG a obtenu la disparition complète de la lactation chez deux femmes traitées l'une au 15^e jour (dose massive de 250 mmg: 100 mmg. suivis de 3 doses de 50 mmg. toutes les 12 heures). Ainsi, contrairement à ce qu'ont observé d'autres auteurs, BIRNBERG a obtenu des succès quel qu'ait été le moment d'application du traitement, les doses étant simplement plus élevées lorsqu'il s'agissait de lactation déjà ancienne. L'ensemble des résultats donne en effet sur 56 malades, 49 bons résultats et 7 échecs.

Bien qu'employant des quantités d'hormone beaucoup plus réduites, ABARBANEL, sur 50 cas, principalement des primipares, a obtenu 46 succès, soit 92 %. Sa méthode varie des auteurs précédents. Combattant l'engorgement douloureux grave des seins, symptôme qui se manifeste de la 36^e à la 72^e heure post-partum, et qui n'avait pas été amélioré par les traitements classiques, bandage compressif, applications de glace, analgésiques, cet auteur a injecté 5 mmg. de testostérone par voie intra-musculaire, suivis d'une nouvelle dose égale une heure plus tard par voie sous-cutanée. L'amélioration a généralement été visible en 30 à 60 minutes, la disparition complète des douleurs et de la sécrétion survenant en 3 à 6 heures. Une légère galactorrhée éphémère a parfois persisté. Mais les seins sont devenus souples en cas de sevrage. La sécrétion lactée est cependant demeurée présente dans tous les cas où l'enfant a continué à être mis au sein.

Sur les 4 échecs de cet auteur, 2 n'ont été que partiels et comportent cependant une amélioration notable.

BEILLY et ses collaborateurs ont traité 105 cas avec des doses et une répartition variables. Ils ont apprécié leurs résultats en: résultats parfaits, avec inhibition complète de la lactation; résultats partiels, la sécrétion lactée étant très diminuée, l'engagement, la tension et la douleur ayant disparu; échecs, avec absence d'action appréciable sur le sein ou les symptômes.

Dans un premier groupe de 65 cas, ils ont pratiqué 3 injections de 25 mmg. à 12 heure d'intervalle avec 66 % de résultats parfaits, 29 % de résultats partiels, et 1,5 % d'échecs, le traitement ayant débuté entre le 1^{er} et le 14^e jour post-partum. Dans un second groupe avec des doses de quatre fois 25 mmg., les résultats parfaits ont été de 39 %; partiels de 56 %, les échecs de 3 %. Avec 5 injections de 25 mmg. à partir du 2^e jour post-partum, les résultats ont été particulièrement brillants. En regard de la date du début du traitement par rapport à l'accouchement, les résultats ont été parfaits dans 44 % des cas traités au 1^{er} jour, 81 % au 2^e jour, 63 % au 3^e jour, 31 % au 4^e jour, nuls au 5^e jour (82 % de résultats partiels), 75 % de succès au 6^e et 8^e jour, 30 % au 10^e jour. Au total: 58 % de succès complets, 40 % de résultats partiels, 2 % d'échecs.

PORTES, DALSACE et WALLICH ont obtenu chez 3 femmes une inhibition immédiate de la sécrétion lactée

avec une, deux ou trois injections de 10 mmg. d'acétate de testostérone, c'est-à-dire avec des doses beaucoup plus faibles que celles préconisées avec les auteurs américains. Les résultats ont été d'autant plus rapides qu'on a agi plus près du début de la lactation.

Enfin VON KONRAD a préconisé l'application transcutanée de l'hormone mâle. Sur la peau dégraissée, cet auteur verse trois fois par jour 35 gouttes d'anertanol (525 gouttes représentant 10 grammes, soit 65 mmg. de propionate de testostérone) à une distance de un à un centimètre et demi, en plusieurs rangées. On laisse sécher 3 à 4 minutes, jusqu'à ce que la peau ne présente plus aucune trace humide et brillante. Les régions choisies sont alternativement la poitrine, le ventre, les cuisses et les mollets. Ce traitement est poursuivi 5 jours de suite, puisque passée cette date la montée laiteuse diminue lorsque la mère n'allait pas, et que d'autre part la testostérone perdrait toute son activité par suite de son accumulation.

Les 16 malades de VON KONRAD, qui avaient mis au monde des morts-nés, ont donc pu être traitées précocement dès l'accouchement. Les résultats ont été très satisfaisants; le gonflement des seins, la sensation de tension, ont été évités. Au 6^e jour, les seins étaient presque normaux, et ne donnaient plus à l'expression que quelques gouttes de colostrum.

Ces nombreux et multiples résultats démontrent donc qu'une inhibition de la lactation peut être obtenue dans le post-partum par des doses fractionnées de sels de testostérone dont les quantités totales ont varié entre 30 et 200 mmg. Bien que le traitement précoce paraisse donner des résultats plus complets et plus constants, la sécrétion lactée peut fort bien être enrayée beaucoup plus tardivement, jusqu'au 28^e jour après l'accouchement.

Il nous reste à rechercher par quel mécanisme cette action se produit.

MODE D'ACTION

Les recherches expérimentales ont montré que l'administration d'hormone mâle avait une action nette sur la structure anatomique des mamelles des animaux étudiés. C'est ainsi que BURROWS appliquant par badigeonnage au pinceau une solution de propionate de testostérone à 0,3 % dans du benzène chez des jeunes souris femelles, a observé une hypertrophie du clitoris et un arrêt de développement des mamelons et des aréoles. Pendant le traitement, quatre animaux ont mis bas, mais n'ont pu allaiter leurs petits par suite de cette atrophie des mamelles.

Une de ces mères a été sacrifiée le deuxième jour après la mise bas. Les mamelles pectorales, bien qu'atrophées pour une souris nourricière, étaient apparentes; mais les autres mamelles étaient petites et presque invisibles. Des coupes effectuées en série sur les mamelles d'un même côté ont montré la persistance d'une structure normale, mais de dimensions réduites. Les canaux mammaires étaient distendus par le produit de la sécrétion lactée, et les modifications habituelles correspondant à la lactation étaient visibles au niveau des canaux. Ainsi la fonction de la glande

n'avait pas été inhibée, mais l'allaitement avait été rendu impossible par suite de l'atrophie des mamelons.

Les constatations de COTTE et NOEL ont été toutes différentes. Sur des lapines castrées et préalablement traitées par la folliculine, plus corps jaune, l'administration de testostérone non seulement n'a pas suffi à empêcher l'involution de la glande mammaire atrophiée du fait de la castration, mais a même paru la provoquer. Au point de vue histologique, dix jours après le début des injections de testostérone, la mamelle présentait un stroma densifié. L'épithélium à deux couches était plissé en certains points à l'intérieur de la lumière glandulaire, comme si son involution, moins rapide que celle du stroma, l'avait obligé à revenir sur lui-même. L'épithélium était au repos, et non en attitude sécrétoire.

Il ne semble pas que ces résultats soient transposables à la femme, chez laquelle au contraire des constatations de BURROWS la sécrétion semble tarie *avant* que l'involution mammaire se manifeste.

Essayons de comprendre le mécanisme par lequel l'hormone mâle agit chez la femme dans le même sens que la folliculine inhibitrice de la lactation.

Toutes les hormones sexuelles sont nettement bisexuelles dans leur action, bien qu'à des degrés variables (V. KORENCHEWSKY). Embriologiquement aussi bien que biologiquement, la gonade femelle présente une forte potentialité bisexuelle. On sait d'ailleurs que les femmes

normales excrètent six fois plus de substance androgène dans leurs urines que les hommes normaux. Or la testostérone n'est pas seulement une hormone puissamment androgène, mais aussi une hormone « gynécogène », très active au point de vue de son pouvoir stimulant sur le système génital femelle. Il y a bien cependant une *dualité* de son action, en ce sens qu'elle ressemble aux œstrogènes sous bien des rapports, mais d'autre part elle est capable de stimuler l'action de la progestérone.

De nombreux travaux expérimentaux ont pu démontrer la relation qui existe entre l'hypophyse et la fonction sécrétrice de la glande mammaire. Les premiers SELYE, GOMEZ et TURNER, puis HILL, RIDDLE, ont mis en évidence que la lactation était sous le contrôle du lobe anté-hypophysaire. Ces auteurs ont réussi à isoler la fraction active du produit de sécrétion de cette glande : la *prolactine* (RIDDLE). On admet actuellement qu'il se produit des modifications préparatoires au niveau de l'hypophyse et du tissu mammaire, modifications qui débutent avec la grossesse, puisqu'elles sont intimement liées avec le mécanisme hormonal déclenché dès la nidation (NELSON) et se maintenant pendant toute la durée de la gestation. Le sein est ainsi préparé à la lactation, d'abord par l'action des hormones ovariennes. L'œstrine est en effet un des facteurs qui contrôlent la croissance et l'activité de la glande mammaire; le sein se développe sous l'influence de la folliculine, tandis que l'hormone lutéinique est responsable de la

construction des tissus alvéolaires. Ainsi la prolactine n'agit pas directement sur la sécrétion lactée, mais seulement secondairement par l'intermédiaire des hormones ovariennes, dont elle assure le stimulus.

En agissant sur la fonction galactogène de l'antéhypophyse, on a donc des chances d'influencer secondairement la lactation. Or on sait que les substances œstrogènes ont une action dépressive sur l'hypophyse, et par là sur la sécrétion lactée qui dépend de la prolactine antéhypophysaire. C'est pourquoi on a cherché à influencer la galactopoïèse en employant la folliculine à hautes doses. Les résultats de cette thérapeutique ont été assez peu encourageants : elle a augmenté les hémorragies du post-partum, provoqué des douleurs tardives.

Depuis que l'on connaît l'existence de l'hormone antéhypophysaire spécifiquement lactogène, il aurait été plus rationnel de faire agir celle-ci directement. Or elle n'a pu encore être suffisamment isolée pour être préparée et utilisée seule. C'est pourquoi on est encore contraint d'agir non pas directement par la prolactine, mais de façon plus indirecte, en enrayant ou supprimant non pas la lactation elle-même, mais le stimulus hormonal sous la dépendance duquel elle demeure placée.

En substituant la testostérone aux hormones ovariennes dont nous avons dit les inconvénients, on obtient une action analogue, directe et brusque, sur la formation de la prolactine dans l'antéhypophyse. L'inhibition de la lactation a lieu lorsque le stimulus lactogène est inhibé ou absent.

Si cette explication de l'inhibition de la sécrétion lactée paraît la plus vraisemblable, elle n'en demeure pas moins plausible, mais non démontrable expérimentalement. Ces effets inhibiteurs des sels de testostérone dans le post-partum paraissent à première vue exactement inverses de ceux qu'ils déterminent chez la femelle en dehors de la puerpéralité. C'est ainsi que chez le rat, SELYE et ses collaborateurs ont observé après injection quotidienne de 200-400 γ de propionate de testostérone des phénomènes prolifératifs et sécrétoires de l'épithélium mammaire, effet qu'ils obtinrent sur des mâles et des femelles castrées ou non. De ces constatations expérimentales rapprochons l'observation paradoxale de l'Allemand PREISSECKER qui non seulement n'a pas constaté d'inhibition de la sécrétion lactée chez des parturientes traitées par l'hormone mâle, mais même dans certains cas une augmentation de la galactopoïèse. A dose physiologique en effet on pourrait s'attendre à ce que, étant donné l'antagonisme entre la folliculine (inhibitrice de la lactation) et la testostérone, l'administration de cette dernière permette à la sécrétion mammaire une plus grande amplitude par suite de la suppression du frein folliculaire. Il semble donc bien que dans l'action galactogène de l'hormone mâle, ce soit ses propriétés « gynécogènes », parallèles à celles des hormones ovariennes, qui entrent en jeu.

Mais, fait plus paradoxal encore, l'hormone mâle *augmente* le contenu en prolactine de l'hypophyse chez la

femme non gravide (REECE et MIXNER). Il faut admettre que l'action de la testostérone est différente suivant qu'on la fait agir dans la gestation ou en dehors de celle-ci. Car on sait qu'en clinique humaine, des doses considérables de propionate de testostérone administrées à la femme non gravide n'ont pas provoqué de phénomènes sécrétoires mammaires. L'action directe de l'hormone mâle paraît devoir être rapportée au comportement antérieur de l'organisme, et réalisée par les modifications qui se produisent au niveau d'une hypophyse déjà préparée dans sa structure et sa fonction.

Chez les êtres mâles, on a constaté une rapide élévation du taux de l'hormone mâle excrétée après administration de celle-ci. Il semble que des quantités relativement petites soient retenues pour utilisation, et que de plus faibles quantités encore soient nécessaires pour déterminer une action dans l'organisme. Ces constatations ont été également faites pour l'excrétion d'androgène chez deux parturientes de BEILLY et SOLOMON. Les doses agissantes paraissent dépendre davantage du taux d'excrétion de l'individu que des quantités administrées. Un taux élevé d'excrétion d'androgène serait nécessaire pour amener les perturbations morphologiques et fonctionnelles inhibitrices de la lactation.



Ainsi, il demeure actuellement impossible de pénétrer autrement que par des hypothèses le mécanisme intime

selon lequel l'hormone agit sur la glande mammaire, par voie anté-hypophysaire, et en inhibant la sécrétion lactée. Seuls les effets ont pu en être expérimentalement et cliniquement constatés, et ils paraissent encourageants. De plus, l'action de la testostérone ne se limite pas à la sphère mammaire, mais paraît également heureuse sur l'évolution du post-partum.

Localement, on a observé non seulement la disparition des signes locaux, congestifs et inflammatoires, mais encore l'absence de tout effet nocif, en particulier pas de formation de nodules tels qu'on en observe souvent dans le sevrage. Le cas de BIRNBERG (formation d'abcès) paraît exceptionnel.

Les modifications provoquées par le traitement hormonal n'inhibent pas, mais nettement plutôt en veilleuse, la fonction galactogène, ainsi que le prouvent d'une part la conservation de celle-ci lorsque malgré le traitement l'enfant continue à être mis au sein (ABARBANEL), d'autre part sa reprise à la période de gestation suivante.

Les effets généraux non seulement ne paraissent pas nocifs, mais encore semblent améliorer l'involution puerpérale, souvent accélérée. L'hémorragie du post-partum, le retour des règles, ne subissent aucune modification du fait de l'hétéro-hormonothérapie.

L'enquête de SIEGLER portant sur 30 femmes, a permis à cet auteur de constater que la lactation avait bien été définitivement supprimée, que des douleurs légères

n'avaient été notées que dans 10 % des cas, mais que le retour des règles s'était effectué normalement.



Les avantages de la méthode sont donc multiples: à côté de résultats satisfaisants obtenus dans la grande majorité des cas, de l'absence de toute action nocive immédiate et éloignée, il faut encore signaler la rapidité et la simplicité d'un traitement qui ne peut manquer d'étendre toujours davantage son champ d'application.



CONCLUSIONS

1) Les recherches expérimentales et cliniques ont montré que les sels de testostérone avaient sur la sécrétion lactée une action inhibitrice incontestable.

2) Cette action hormonale trouve ses indications thérapeutiques dans tous les cas où, pour des causes d'ordre maternel (raisons économiques et sociales, complications obstétricales, affections cachectisantes ou contagieuses, malformations locales) ou fœtal (morts-nés, mort du nouveau-né, anomalies et maladies contagieuses de l'enfant), l'allaitement doit être brusquement interrompu.

3) L'hormone mâle, administrée à des doses totales variant entre 25 à 200 mmg. a été, à 12 heures d'intervalle, injectée par voie intra-musculaire ou sous-cutanée en fractions de 5 à 25 ou 50 mg. La voie percutanée paraît être moins active.

4) Les doses nécessaires et l'efficacité du traitement paraissent dépendre de la précocité de son application. Cependant, de bons résultats ont pu être obtenus sur des lactations remontant à 4 semaines.

5) Aucune complication locale ou générale, immédiate ou tardive, en particulier sur la sécrétion lactée dans les grossesses ultérieures, n'a été observée. Il semble au contraire que le traitement hormonal détermine une action favorable sur l'involution du post-partum.

6) Le mode d'action des sels de testostérone sur la sécrétion lactée ne paraît pas encore clairement élucidé. On peut cependant admettre le rôle d'une influence secondaire, l'hormone mâle agissant de façon inhibitrice sur la sécrétion, par l'anté-hypophyse, de l'hormone galactogène, « la prolactine ». Cette action n'est donc pas spécifiquement androgène, mais au contraire « gynécogène », analogue à celle de la folliculine dont l'emploi comme inhibiteur de la galactopoïèse s'était en effet révélé efficace, mais qui a dû être abandonné par suite des complications qu'il avait entraînées. La testostérone réalise cette action folliculinaire sans en présenter les inconvénients.

Vu,
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu,
Le Président de Thèse :
MOCQUOT

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABARBANEL (A.-R.). — Treatment of afterpains and painful engorgement in puerperium with testosterone propionate; preliminary report. — *Am. J. Obst. Gyn.* XXXVIII: 1043-1045, 1939.
- ANTOINE (T.). — Zur hormonalen Beeinflussung der Laktation. — *Zbl. Gyn.* LXV: 465, 1941.
- AUDIT (J.). — Réflexions sur un cas de mastopathie traitée par le testostérone. — *Cr. Soc. Franc. Gynécol.* VIII: 27-30, 1938.
- BEILLY (J.-S.), SOLOMON (S.). — Inhibition of lactation postpartum with testosterone propionate. — *Endocrinology.* XXVI: 236-240, 1940.
- BENDER (X.). — Premiers essais de traitement des congestions mammaires douloureuses pré-menstruelles par le propionate de testostérone. — *C. R. Soc. Franç. Gynécol.* VII: 222-230, 1937.
- BIRNBERG (C.-H.), KURZROK (L.), KLOR (S.-J.). — Inhibition of lactation during puerperium by testosterone propionate. — *Am. J. Obst. Gyn.* XXXIX: 107-109, 1940.
- BOTTOMLEY (A.-C.), FOLLEY (J.-S.). — The effects of androgenic substances on the growth of the teat and mammary

- gland in the immature male guinea-pig. — *Proc. Roy Soc.* 126: 224-241, 1938.
- BURROWS (H.). — Effect of testosterone on nipples of pregnant mice. — *J. Path. et Bact.* 45: 311, 1937.
- CATTANEO (P.). — Propionato di testosterone e lattazione. Effetti tardivi dell azione del propionato di testosterone sulla lattazione e sulla fecondita (ricerche sperimentali). — *Clin. Ostet.* XLI: 545-546, 1939 et *Atti Soc. ital. ost. gin.* XXXV: 606-608, 1939.
- COTTE (G.), MARTINI (J.-F.), MILEFF (Mme). — Recherches sur l'action de la testostéroné sur la glande mammaire de la lapine. — *Lyon Chir.* XXXVI: 372-376, 1939.
- COTTE (C.), NOEL (R.). — Sur l'action hormonale de l'acétate de testostérone sur le cycle sexuel de la rate et sur le tractus génital de la lapine. — *Gynéc. et Obst.* XXXIV: 294-303, 1936.
- DESMAREST, CAPITAIN (Mme). — Le traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. — *Presse Méd.* XLV: 1109, 1937.
- DESMAREST, CAPITAIN (Mme). — Mastopathies, troubles menstruels et troubles de la ménopause traités par la testostérone. — *Presse Méd.* XLVI: 185-186, 1938.
- DESMAREST. — Le traitement des mastopathies par la testostérone. — *Semaine des Hôp.*, Paris XIV: 251-263, 1938.
- DOUAY (E.). — Quelques applications du propionate de testostérone en gynécologie (congestion mammaire pré-menstruelle). Discussion: Turpault, Bender. — *C. R. Soc. Franç. Gyn.* VIII: 165-173, 1938.

- FIRYCH (S.). — Congestion mammaire douloureuse pré-menstruelle et son traitement par la testostérone. — Th. Nancy, 1938-1939.
- FOGACCI (G.). — Le traitement des mastopathies par l'hormone mâle. — Th. Marseille, 1939-1940.
- GUERCIO (F.). — Effetti della terapia con propionato di testosterone in alcuni casi di mastite puerperale. — *Atti Soc. ital. ost. gin.* XXXV: 353-356, 1939.
- HEUVERSVYN (J. VAN), FOLLEY (S.-J.), GARDNER (W.-U.). — Mammary growth in male mice receiving androgens, estrogens and desoxycorticosterone acetate. — *Proc. Soc. Exp. Biol.* XLI: 389-392, 1939.
- JADASSOHN (W.), UEHLINGER (E.), MARGOT (A.). — Nipple test; studies in local and systemic effects on topical applications of various sex. hormones. — *J. Invest. Dermat* I: 31-43, 1938.
- KONRAD (E. VON). — Eine neue Anwendungsart des einreibbaren Testosteronpropionates (Anertanol Boehringer). — *Zbl. Gyn.* LXIII: 2429-2431, 1939.
- KURBROK, O'CONNEL (C.-P.). — Inhibition of lactation during puerperium by testosterone propionate. — *Endocrinology*. XXIII: 476-478, 1938.
- LACASSAGNE (A.). — Tentatives pour modifier, par la progestérone ou par la testostérone, l'apparition des adénocarcinomes mammaires provoqués par l'œstrone chez la souris. — *C. R. Soc. Biol.* CXXVI: 385-387, 1937.
- LACASSAGNE (A.). — Adénocarcinome mammaire de la souris et hormones mâles. — *Acta Union. int. Cancer.* IV: 700-702, 1939.
- LACASSAGNE (A.), RAYNAUD (A.). — Sur le mécanisme d'une

- PORTES (L.), BRET. — Action sur la montée laiteuse des sels de testostérone et de la di-hydroxydiphénylhexane. — Soc. Gyn. Obst., Paris, 1940.
- RAVINA (A.). — Influence des hormones sur la lactation. — *Presse Méd.* XLVII: 1442-1448, 1939.
- REECE (R.-P.), MIXNER (J.-P.). — Effect of testosterone on pituitary and mammary gland. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* XL: 66-67, 1939.
- ROBSON (J.-M.). — Action of testosterone on lactation. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* XXXVI: 153, 1937.
- SELYE (H.), MAC EUGEN (C.-S.), COLLIP (J.-B.). — Effect of testosterone on mammary gland. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* XXXIV: 201-203, 1936.
- SIEGLER (S.-L.), SILVESTERN (L.-M.). — Use of testosterone propionate in inhibition of lactation during puerperium. — *Am J. Obst. Gyn.* XXXIX: 109-112, 1940.
- SPENCE (W.). — Le propionate de testostérone dans les mastites chroniques. — *Lancet* II: 820-823, 1939.
- TAILHEFER (A.). — Résultats du traitement de quelques mastopathies par le propionate de testostérone. — *Paris-Méd.* II XXVIII: 189-191, 1938.
- TURPAULT (M.). — Que peut-on obtenir avec le propionate de testostérone? a) Chez les porteuses de seins douloureux; b) Chez les porteuses de fibromes. — *C. R. Soc. Franç. de Gynecol.* VII: 181-186, 1937.
- ULRICH (P.). — Testostérone et cancer de la glande mammaire. — Annoncé dans *C. R. Soc. Franç. Gynécol.* VIII: 362, 1938.
- ULRICH (P.). — A propos de l'acétate de testostérone, son rôle thérapeutique dans certaines néoplasies malignes du

sein. — C. R. Soc. Franç. Gynécol. VIII: 278-281, 1938.

ULRICH (P.). — Cancer bilatéral, inopérable à droite, de la glande mammaire (essai d'un traitement palliatif par la castration et de la testostérone associées). — C. R. Soc. Franç. Gynécol. IX: 70-75, 75-77, 1939.

ULRICH (P.). — Testostérone (hormone mâle) et son rôle possible dans le traitement de certains cancers du sein. — Acta Un. int. Cancer IV: 377-380, 1939.

ZAMBELLI (R.). — Azione dell' ormone maschile (propionato di testostérone) sulla secrezione lattea. — Ann. Ost. Gin. LX: 813-846, 1938.

